



重症筋無力症の治療

著者	大内 将弘
雑誌名	東北医学雑誌
巻	113
号	2
ページ	150-154
発行年	2002-02
URL	http://hdl.handle.net/10097/51261

重症筋無力症の治療

Surgical Treatment of Myasthenia Gravis —— Evaluation of 327 Patients ——

大 内 将 弘

国立仙台病院 心臓血管外科

はじめに

重症筋無力症（Myasthenia Gravis, 以下 MG と略す）は神経筋接合部のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患であるとされ、治療法も多い特徴的疾患といえる。治療法の一つである胸腺摘出術は 1916 年 Sauerbruch の報告例が嚆矢である。1939 年には Blalock が胸腺腫を伴う MG に対し胸腺腫摘出術を行い良い成績であったという¹⁾。

東北地方では、第一外科講師であった柴生田豊先生が 1964 年 6 月、13 歳男子の胸腺腫を伴う MG に対して行ったのが最初である。其の後、東北大学第一外科、胸部外科で胸腺摘出術が行われた。1975 年 6 月からは主に国立仙台病院において MG に対する胸腺摘出術が行われるようになり、2001 年 4 月まで 26 年間に 327 例の胸腺摘出術施行例を経験した。これまでの治療経験をもとに今日の MG の臨床像、病因、治療法、治療成績について報告し、考察を加えることとする。

臨床症状

重症筋無力症は骨格筋の筋力低下、易疲労性が主たる症状である。外眼筋の筋力低下による眼瞼下垂、複視で発症する 경우가多く、次第に口周囲の筋肉の脱力症状が出現する。嚥下障害、構音障害、咀嚼障害、咬筋の脱力感などとなる。さらに、四肢の疲労、脱力感や呼吸筋群の疲労のため呼吸困難になったりする。これらの症状は抗コリンエステラーゼ剤であるアンチレックスやテンシロンの投与により、一過性に症状の改善が見られる。

診断法は臨床症状の詳しい聴取と、テンシロンテスト、筋電図を用いた反復刺激試験、血清中の抗アセチルコリン受容体抗体価の測定、胸部レントゲン写真、CT や MRI などである。

病 因

1973 年 Patrick と Lindstrom はアセチルコリン受容体蛋白により免疫されたうさぎに実験的に MG を作成することに成功した²⁾。その後病因研究は急速に進み、患者血清中の抗アセチルコリン受容体抗体価の測定も可能となった。神経・筋接合部における神経伝達障害の本態はアセチルコリン受容体に対する自己免疫反応と考えられるようになった。自己抗体がアセチルコリン受容体と反応し、補体、貪食細胞などが関与してアセチルコリン受容体を破壊するため、神経伝達障害が生じるのである。自己抗体の産生には胸腺内の T 細胞が関与し、B 細胞を刺激するためとされている。MG 症例の胸腺には胚中心を持つ胸腺過形成例や、胸腺腫の合併が多くみられ、MG 治療には胸腺摘出術が有効であろうと考えられるようになった³⁾⁴⁾。

自 験 症 例

1975 年 6 月から 2001 年 4 月までの 26 年間に国立仙台病院での胸腺摘出術施行症例は 327 例となった（表 1）。眼だけに限局した症例を呈する眼筋型症例は 64 例、全身型症例は 263 例である。そのうち胸腺腫合併例は眼筋型症例で男 8 例、女 3 例、全身型では 37 例、女 42 例であり、全体で 90 例であり、胸腺腫合併頻度は 28% となる。胸腺腫非合併例では男女比はほぼ 1 対

表 1. 重症筋無力症胸腺摘出術施行症例

S. 50 年 6 月～H. 13 年 4 月

	胸腺腫あり		胸腺腫なし		計
	男	女	男	女	
眼筋型	8	3	23	30	64
全身型	37	42	60	124	263
計	45	45	83	154	327

重症筋無力症年齢別症例の概要

1975年6月～2001年4月

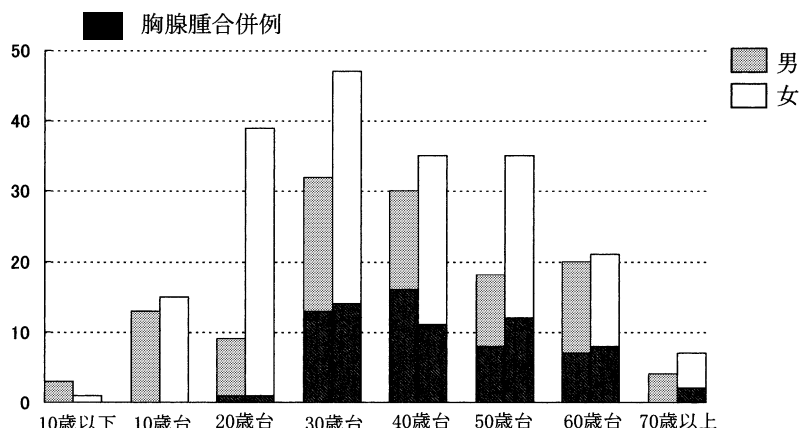


図 1

2で全体では女性に多い疾患である。症例の年齢分布を図1に示す。1歳7ヶ月から82歳までの症例であるが、胸腺腫例が多くなるのは30歳以上の症例で、胸腺腫合併の男女比は1対1となる。それに反して20歳代の症例では胸腺腫のない女性例が多い傾向を示した。最近は少子高齢化の影響があり、高齢者のMG症例が多くなってきている。65歳以上を高齢者MG例とすると28例となった。高齢者MG28例中胸腺腫合併例は9例、胸腺過形成例は8例であったが、胸腺病理組織には異常なく、退縮胸腺例が10例にみられた。胸腺に異常所見のなかった症例は全て抗体価が陽性であった⁵⁾。

治 療

臨床経験の積み重ねから今日ではMG治療の第一選択は胸腺摘出術といわれている。その他ステロイド、シクロスポリン、イムランによる免疫抑制療法、抗コリンエステラーゼ剤、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、硫酸アトロピンなど症例の重症度により組み合わせでの治療が行われている⁹⁾。

胸腺摘出術は小さな切開での胸骨上窩切開法、胸骨正中切開による胸腺摘出術、胸腔鏡使用による胸腺摘出術、が報告されている。現在は胸腺組織周囲の脂肪組織内にも遺残胸腺が含まれている可能性から、胸腺周囲の脂肪組織も含めた正岡らの拡大胸腺摘出術⁷⁾が一般的である。われわれも1980年から拡大胸腺摘出術を行う事とした。最近、胸腔鏡下での胸腺摘出術を行っ

ている施設もあるが⁸⁾ 確実に胸腺組織の摘出が出来るのかとの懸念から、わたしは採用していない。

胸腺摘出術そのものは技術的に難しい手術ではないが、術後合併症である呼吸性クリーゼのため、術後管理に難渋する症例も見られる⁵⁾。呼吸性クリーゼの治療は気道の確保と人工呼吸器による呼吸補助である。同時にステロイド大量療法、分泌の抑制には硫酸アトロピン、適量の抗コリンエステラーゼ剤、人工呼吸管理中の栄養管理である。

術前ステロイド使用と術後呼吸性クリーゼ発症例の減少

呼吸性クリーゼはMG治療に当たって診療側にとって治療に難渋する合併症である。術後出来るだけ気管チューブの再挿管することなく回復してくれるようにと思って治療しているが、換気量が少しずつ落ち、気道や口腔内分泌物が多くなり瞬時に呼吸が出来なくなるからである。気道確保の時期の決定が問題となる。1983年、術前ステロイド使用が術後呼吸性クリーゼ発症を減少させるとの論文が出た⁹⁾。1985年頃から、紹介される前からステロイド治療を受けている症例が増え、さらにわれわれもMG症状が強く、経験的に術後呼吸性クリーゼになる可能性が高いと考えた症例に対し手術までの短期間ステロイド治療を行った。呼吸性クリーゼ合併頻度は前期症例で25%だったのが後期症例では9%になり、術前ステロイド使用が術後呼吸性クリーゼの予防に有効であると感じている。

胸腺腫合併例

胸腺腫合併の MG は症例発現も急速で予後も悪いとされていた。しかし浸潤性胸腺腫例は少なく、一般的には多くの胸腺腫は核異型なく、核分裂像もなく良性腫瘍である¹⁰⁾。しかし、胸膜、肺、無名静脈、心膜などに浸潤し、合併切除が必要のときがある。さらに遠隔期に主に播種による再発を見る症例にも遭遇する。当科での 90 例の胸腺腫合併例のうち胸腺腫再発症例は 8 例ある (表 2)。再発症例でも腫瘍摘出手術により長期生存が可能であると思われる。表 2 の症例 1 は、眼筋型で発症し胸腺摘出術をおこなったが、術後 4 年目、筋無力症状の悪化と共に横隔膜上に腫瘤陰影をみとめ、再発腫瘍の摘出と胸膜上の播種巣の可及的切除を行った。其の後化学療法を行ったが筋無力症状の悪化、軽快を繰り返しながらも、初回手術から 17 年 6 ヶ月生存した。再手術で腫瘍摘出可能例は 6 例、試験開胸 1 例、照射のみとした例が 1 例である。試験開胸例を除き、再発腫瘍摘出可能例では長期生存も期待される。症例 6, 7 では MG 症状なく、社会生活可能であり、症例 2 は再、再手術後 11 年、初回手術後 21 年生存中である。

25 年間に亘る長期の調査のため、古い症例では追跡不能例もあったが消息判明したのは 95% であった。効果判定は、1) 服薬なく MG 症状の無い寛解例、2) 症状は改善したが時々服薬を必要とする著明改善例、3) 症状が軽快、服薬量を減少出来た軽快例、4) 不変、5) 悪化、6) 死亡の 6 段階方式とした。調査結果を図 2 に示した。

胸腺腫非合併例 214 例中、寛解 75 例、著明改善 56 例、軽快 55 例、86.8% が軽快以上であった。胸腺腫合併例では 86 例中、寛解 14 例、著明改善 21 例、軽快 32 例、軽快以上の症例が 77.6% を示していた。当科および関連施設では長期に亘りプレドニン内服治療をする関係で、服薬の有無により効果判定する場合、寛解例の比率が少なくなるようにも思われた。

長期遠隔成績を調査してみると、疾患の特殊性から調査時期により、著明改善とするか軽快とするか判定が難しいと思われた。しかし、古い症例ではフォローしきれない症例があるものの、全症例で著明改善以上、59%、軽快以上で 89% を示したことは MG に対する胸腺摘出術が有効な治療法である事を示していると考えている。

考 察

遠 隔 成 績

1999 年 6 月胸腺摘出術施行症例が 300 例となったところでアンケート形式での遠隔調査をおこなった。

MG に対する拡大胸腺摘出術は手術時間も 2 時間程度で終わり、難しい手術ではない。日内変動を伴い、神経・筋伝達障害を伴う多彩な MG 症状のため、神経内

表 2. 胸腺腫再発症例

(平成 13 年 4 月)

症例	MG 症状	胸腺腫 臨床病期	照射	再発までの 期間	治療	経過
1) 40 歳 ♂	眼筋型	III	なし	4 年	摘出術・化療	死 (17 年 6 月後、腫瘍死)
2) 48 歳 ♂	全身型	III	16 Gy	7 年 7 月	摘出術・化療 (8 年 9 月後、 再々手術施行)	生 (術後 20 年、転移巣あり)
3) 33 歳 ♀	全身型	III	40 Gy	4 年 11 月	摘出術・化療	死 (術後 10 年、MG も関与か?)
4) 59 歳 ♀	全身型	IVa	55 Gy	2 年 4 月	摘出術・化療	死 (術後 6 年、腫瘍死)
5) 51 歳 ♂	眼筋型	IVa	40 Gy	5 年 6 月	試験開胸	死 (術後 6 年、腫瘍死)
6) 44 歳 ♀	全身型	II	なし	8 年 1 月	摘出術・化療	生 (術後 15 年、正常生活中)
7) 37 歳 ♀	全身型	III	30 Gy	4 年 11 月	摘出術・化療	生 (術後 7 年、正常生活中)
8) 67 歳 ♂	全身型	I	なし	7 年	照射・化療	生 (術後 8 年、再発腫瘍あり)

MGに対する胸摘，全体の手術成績（300例）

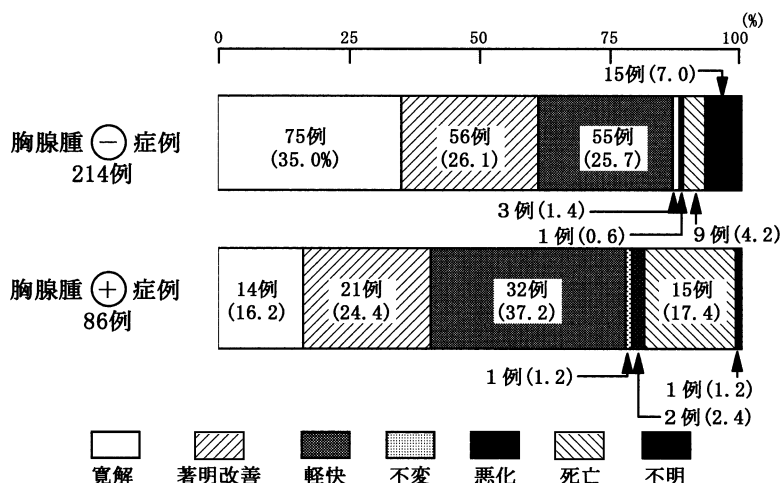


図 2

科及びその関連施設を訪れる事となり，結果的に当科への紹介となり，多くの症例を経験する事が出来たものと感謝している。26年という長期にわたって経験した症例数であり，その期間内でもMGそのものに対する術前・術後管理を含めた治療法も病因論も変わって来た。胸腺摘出術をとってみても，単純胸腺摘出術から拡大胸腺摘出術へと変り，重症と思われる症例に対しては術前からステロイドを与え，症状改善をみながら手術することとした。その結果は術後クリーゼで悩まされる症例が少なくなったと思っている。浸潤性胸腺腫症例の播種による再発に対しては，何回でも積極的に再発腫瘍の摘出術が予後及び延命に寄与していると考えている。浸潤性胸腺腫は再発しても発育が遅いのである。

難病といわれる疾患の中で，病因が解明されつつある疾患ではあるが，自験症例を見ても胸腺の関与がどの程度なのか釈然としてはいない。高齢者MG症例の中で胸腺に全く変化の無い，単なる脂肪組織のみの切除でもMG症状の軽快が見られる症例があるのは何故か。いつまでも未熟なT細胞が活動しているとは思えない。何故，眼筋が最初に傷害されるのか。そしていつまでも眼症状だけが残っている症例が多いのか。ステロイドが効果あるのは解ったが，何処に，どのような作用をするのか。術前使用するステロイドの示適量はどれぐらいか。まだ解明されていない部分の多い疾患でもある。

最近鈴木らは摘出した胸腺から3カラーフローサイ

トメトリーを用いて各種細胞表面マーカーとケモカイン受容体の発現を調べた所，MG患者の末梢血ではTh1細胞が著明に減少し，Th2細胞が増加しており，MG症例ではTh2細胞が優位であるが，胸腺摘出術後はTh1細胞が増加し，Th2細胞が減少しほぼ健常者のパターンになることを示した¹¹⁾。MGに対する胸腺摘出術の有用性を基礎的見地から証明したものであるが，術後も多彩な臨床症状を呈するこの疾患では個々の症例での免疫学的研究と臨床研究との合致点を求めた研究が必要と考えている。

おわりに

国立仙台病院で経験した重症筋無力症に対する胸腺摘出術327例をもとに，臨床症状，治療法，遠隔成績などについて述べ，考察を加えた。

文 献

- 1) Blalock, A., Mason, M.F., Morgan, H.J., et al. (1939) Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. *Ann. Surg.*, **110**, 544-560.
- 2) Patric, J. and Lindstrom, J. (1973) Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, **180**, 871-872.
- 3) 糸山泰斗，小野寺宏，藤原一男ほか (1999) 免疫性神経疾患の病態と治療－最近の進歩－. *神経研究の進歩*, **43**, 916-920.

- 4) 小野寺宏 (2000) 重症筋無力症の分子免疫学. *Molecular Medicine*, **37**, 122-129.
- 5) 大内将弘, 近内利明, 清水雅之ほか (1999) 高齢者 (65 歳以上) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の治療経験と問題点. *胸部外科*, **52**, 1095-1100.
- 6) 大内将弘, 庄司好巳, 吉田 出ほか (1992) 急性劇症型重症筋無力症の治療経験. *日胸外会誌*, **40**, 265-272.
- 7) Masaoka, A. and Monden, Y. (1981) Comparison of the results of transsternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **377**, 755-764.
- 8) Yim, A.P.C., Izzat, M.B., Lee, T.W., et al. (1999) Video-Assisted Thorascopic Thymectomy. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **5**, 18-20.
- 9) 伊藤直樹, 平山恵造, 馬場雅行ほか (1983) 重症筋無力症におけるステロイド, 胸腺摘除併用療法. *臨床神経*, **23**, 338-346.
- 10) 大内将弘, 庄司好巳, 中目貴彦ほか (1993) 胸腺腫を伴う重症筋無力症の治療. *胸部外科*, **46**, 48-53.
- 11) 鈴木靖士, 小野寺宏, 田郷英昭ほか (2001) 重症筋無力症における胸腺摘出術前後でのケモカイン受容体発現細胞の変化. *Neuroimmunology*, **9**, 86-87.